FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1961 202 N°

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplômé d'État)

par

BRAVERMANN Léopold Maurice

né le 2 Mai 1935 à LYON (Rhône)

TITRE :

Contribution à l'étude d'un complexe Digitalique nouveau contenant les glucosides totaux de la Digitale pourprée en proportions exactement définies (800-S)

PRÉSIDENT

M. le Professeur MOUQUIN

Editeur
C. C.
8, Faubourg Poissonnière
PARIS

1961

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1961 N°

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplômé d'État)

par

BRAVERMANN Léopold Maurice

né le 2 Mai 1935 à LYON (Rhône)

TITRE :

Contribution à l'étude d'un complexe Digitalique nouveau contenant les glucosides totaux de la Digitale pourprée en proportions exactement définies (800-S)

PRÉSIDENT

M. le Professeur MOUQUIN

Editeur

C. C.

8, Faubourg Poissonnière

PARIS

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. AUBIN (A.), BÉNARD (H.), BULLIARD (H.), CADENAT (F.), CHABROL (E.), CHAMPY (C.), DEBRÉ (R.), GASTINEL (P.), GUILLAIN (G.), HALPHEN (E.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LANTUEJOUL (P.), LAROCHE (G.), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C.), LOEPER (M.), MARION (G.), MATHIEU (P.), MOCQUOT (P.), MONDOR (H.), MONOD (R.), MOREAU (R.), OLIVIER (E.), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT DUTAILLIS, RICHET (C.), STROHL (A.), TANON (L.).

DOYEN ..... Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESSEUR ..... Jean VERNE

I - PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
" " (Profr à titre personnel)	ETTORI (J.)
" " (" " ")	SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique & aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
" " (Profr à titre personnel)	BOURLIERE (F.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales : Beaujon	SICARD (A.)
COCHIN	N.
Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
Pitié	CORDIER (G.)
Saint-Antoine	GOSSET (J.)
Salpêtrière	MOULONGUET (P.)
Tenon	LORTAT-JACOB (J.L.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE D'AUBIGNE (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART-D'ALLAINES (F.de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)

MM.

Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	N ...
Cliniques médicales — Boucicaut	LENEGRE (J.)
Broussais	SOULIÉ (P.)
Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Cochin	BROUET (G.)
Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
Pitié	DREYFUS (G.)
St-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent de Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie Sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	MICHAUD (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	N ...
Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)	N ...
Embryologie	GIROUD (A.)
" (Prof^r à titre personnel)	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	SEZE (S. de)
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
" " " (P^r à titre personnel)	DEPARIS (M.)
Médecine du Travail	DESOILLE
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)

	MM.
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
" (Pr à titre personnel)	BRUMPT (L.C.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
" " (Profr à titre personnel)	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (F.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
" (Profr à titre personnel)	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	BINET (L.)
" (Profr à titre personnel)	BARGETON (D.)
" (" " ")	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.)
" " (Profr à titre personnel)	DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	LEGER (L.)
Thérapeutique	CONTE (M.)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFERENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr.s.ch. BUSSER (F.) GOUYGOU (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.) pr.s.ch. POLONOSKI (J.) m. conf.
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Carcinologie	DENOIX (P.) MATHE (G.)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538108_0025

MM.

Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)
	DAUSSET (J.)
Histologie	COUJARD (R.) pr.s.ch.
	MAROIS (M.)
	RACADOT (J.)
Hydrologie	CORNET (A.)
Hygiène	BOYER (J.) pr.s.ch.
	CORRE-HURST (Mme L.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
	DUPONT (V.)
Médecine légale	DEROBERT (L.) pr.s.ch.
	HADENGUE (A.)
	FOURNIER (E.)
	GUENIOT (M.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neurologie	LHERMITTE (F.)
Obstétrique	GRANJON (A.)
	HERVET (E.)
	LE LORIER (G.)
	MORIN (P.)
	MUSSET (R.)
	ROBEY (M.)
	THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	BREGEAT (P.)
	SARAUX (H.)
Orthopédie	JUDET (R.)
	RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.)
Parasitologie	CHABAUD (A.)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.)
	BINET (J.-P.)
	CAUCHOIX (J.)
	CHATELIN (C.-L.)
	DUBOST (Ch.)
	DUBOST (Cl.)
	FAUREL (J.)
	FLABEAU (F.)
	GERMAIN (A.)
	LOYGUE (J.)
	MERCADIER
	PERROTIN (J.)
	ROBERT (H.)
	THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)

	MM.
Pathologie expérimentale	CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LOEPER (J.) MAURICE (J.) RICHET (G.)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M.) BOUR (H.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CASTAIGNE (P.) m.conf. CATINAT (J.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) FREZAL (J.) HOUSSET (E.) LAROCHE (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) NICK (J.) PEQUIGNOT (H.) pr.s.ch. ROYER (P.) WOLFROMM (R.)
Pédiatrie-Puériculture	JOSEPH (R.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
Physique médicale	GOUGEROT (L.) m.conf. pr.s.ch. KELLERSHOHN
Pneumo phtisiologie	KREIS (B.)
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DUCHÉ (D.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	CERNÉA (P.) CHAPUT (Mme A.) m.c.agr. GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.)
Urologie	QUENU (L.)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE (à titre permanent)

	MM.
Anatomie	DEBEYRE
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.) AMELINE (A.) pr. s. ch. HUGUIER (J.) OLIVIER (C.) PADOVANI (P.) POILLEUX (F.) ROUX (M.) VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	DOMART (A.) PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.) RAVINA (J.)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)
Médecine légale	GAULTIER

IV - PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V - CHARGÉS DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté — M. LENA (J.)
Secrétaires — Mme BEURLAND (H.), Mlle CHAINTREUIL (G.), Mme ROCHE (L.)

Conservateur en Chef — M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur — Mlle DUMAITRE (P.)

Bibliothécaires — Mmes CONTET (J.), FORGET (F.)
Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIEVREUX (E.)

A ma mère, à mon père, en témoignage de ma reconnaissance et de ma profonde affection.

A ma femme, à ma fille avec tout mon amour.

A mes beaux parents.

A tous les miens, parents et amis.

A mes Maîtres de stage et d'Externat

pour leur précieux enseignement.

1953 - 1954	Professeur BÉNARD	-	Professeur QUENU
1954 - 1955	Professeur BOUDIN	-	Docteur LANCE
1955 - 1956	Professeur LAPLANE	-	Professeur COSTE
1956 - 1957	Docteur FRILEUX	-	Docteur CALVET
1957 - 1958	Professeur BROCARD	-	Docteur HILLEMAND
1958 - 1959	Docteur BRET	-	Docteur HEWITT
1959 - 1960	Docteur CATTAN	-	Professeur DEBAIN
1960 - 1961	Docteur MOUSSOIR		

A mon Président de Thèse

Monsieur le Professeur MOUQUIN.

Avec toute ma reconnaissance pour avoir bien voulu accepter la présidence de cette thèse et l'expression de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur MOUSSOIR

Médecin de l'Hôpital St Louis.

Avec toute ma reconnaissance pour m'avoir inspiré ce travail, donné toutes facilités pour le mener à bien dans son service, et pour l'enseignement tant médical qu'humain que j'y ai reçu, comme tant d'autres de ses élèves.

Au Laboratoire SERVIER

Avec mes remerciements pour l'échantillonnage médical qu'il m'a gracieusement fourni, ainsi que tous les renseignements et bibliographies dont j'avais besoin.

CONTRIBUTION A L'ETUDE D'UN COMPLEXE DIGITALIQUE NOUVEAU CONTENANT LES GLUCOSIDES TOTAUX DE LA DIGITALE POURPRÉE EN PROPORTIONS EXACTEMENT DEFINIES

* * *

L'expérience montre quotidiennement qu'un médicament nouveau, lorsqu'il présente une originalité certaine, s'intègre toujours à l'arsenal thérapeutique dont on dispose déjà.

C'est ainsi que la thérapeutique digitalique en matière d'insuffisance cardiaque, pourtant déjà riche, vient de bénéficier récemment de l'apport d'un complexe digitalique nouveau, le 801-S* dont nous nous proposons de montrer ici les indications et l'intérêt par l'étude :

- de sa genèse,
- de ses propriétés pharmacodynamiques,
- de son activité clinique tant d'après nos propres essais que d'après ceux de différents auteurs étrangers et français.

* Digiplex Servier.

I - RAPPEL HISTORIQUE

La Digitale pourprée fut "découverte" en 1542 par le Bavarois Léonard FUCHS, mais il fallut attendre 1785 pour qu'elle soit introduite en thérapeutique par l'Anglais William WITHERING dont la mémoire reste célèbre.

Elle commença à être utilisée en France, d'abord par voie externe (BOUILLAUD) puis sous forme de préparations galéniques (poudre, extrait, teinture) vers 1850 (DEBREYNE, LANCEREAUX).

De 1868 à 1874, NATIVELLE en isola le principe actif essentiel sous forme cristallisée, la digitoxine ou digitaline. Dès lors, une opposition qui dure encore s'installa entre partisans des préparations galéniques (extrait, poudre, teinture) qui appréciaient leur tolérance meilleure, l'absence d'effets cumulatifs, et partisans de la digitaline qui vantaient sa constance d'action, grâce à son titrage chimique exact, par opposition à l'inconnue qui règne dans la composition des extraits galéniques.

Et si la digitaline a largement triomphé dans la pratique en France, il n'en est pas de même à l'étranger où les préparations galéniques sont au moins autant utilisées, sinon davantage.

- Mais que connaissait-on exactement de la composition de la digitale pourprée jusqu'à ces dernières années -

On y distinguait :

1) des sels inorganiques (en particulier de potassium, dont on appréciait l'action correctrice et retardant l'effet des glucosides cardiotoniques sur le myocarde).

2) des glucosides non cardiotoniques, essentiellement des saponides qui favorisaient le passage des glucosides cardiotoniques dans le myocarde.

3) des glucosides cardiotoniques dans lesquels on reconnaissait trois glucosides principaux :

   a) la Digitaline,

   b) la Gitoxine (qui, nous le verrons plus loin était connue dans la digitaline cristallisée telle qu'on l'isolait depuis NATIVELLE, mais non absorbée par l'intestin),

   c) une troisième fraction, hydrosoluble, isolée en 1912 par KRAFT en Allemagne et appelée par lui Gitaline.

Cette troisième fraction fut utilisée dès 1914 par STRAUB en Allemagne sous le nom de "VERODIGEN" puis par la majorité des cliniciens Germaniques qui appréciaient l'absorption plus rapide de cette fraction, sa cumulativité moindre que celle de la Digitoxine pure, et partant sa meilleure tolérance.

Aux U.S.A., les essais sous le nom de "Gitalin", furent d'abord peu concluants (STROUD 1934 - BAKER 1936 (1) - LEVY et BOAS 1938 (2)). Ils furent repris par BATTERMAN et ses collaborateurs dès 1951 avec des résultats meilleurs.

.../...

Entre temps, les recherches se poursuivaient sur des bases nouvelles grâce, en dernier lieu, à la chromatographie sur papier et différents travaux (3 à 7), parmi lesquels ceux de HAACK et coll.(5) montrèrent que l'ancienne gitaline de KRAFT était en réalité un mélange complexe dans lequel l'analyse chromatographique permit de mettre en évidence :

- de la digitaline et de la gitoxine,
- de la strospéside (glucoside cardiotonique antérieurement connu),
- de la gitaloxine et de la vérodoxine qui, elles, par contre, étaient inconnues,
- des glucosides non cardiotoniques.

La préparation N° 801 représente la première tentative pour fusionner les avantages respectifs de la Digitoxine pure et des extraits galéniques :

1) elle contient tous les glucosides de la digitale, elle possède donc à la fois de la Digitoxine dont on connaît les avantages, et les autres glucosides contenus dans l'ancien mélange "gitaline" et dont l'intérêt a été bien mis en évidence par les allemands ;

2) sa composition est exactement titrée chimiquement et pharmacologiquement lui assurant ainsi la régulation d'action qui était jusqu'à présent l'apanage exclusif de la digitaline cristallisée.

Le 801 S contient tous les glucosides cardiotoniques et non cardiotoniques de la digitale pourprée, dans les proportions suivantes :

.../...

- Glucosides cardiotoniques ..... 50 %

Digitaline	16 %
Gitoxine	14 %
Gitaloxine	13 %
Strospéside	4 %
Vérodoxine	3 %

- Glucosides non cardiotoniques ..... 50 %.

II - CARACTERISTIQUES PHARMACODYNAMIQUES

Nous étudierons successivement les propriétés des différents glucosides contenus dans le Digiplex.

A) LES GLUCOSIDES NON CARDIOTONIQUES (G.N.C.)

Nous reprendrons les conclusions du Professeur GONNARD et du Docteur DALION (9) qui, à la suite de travaux des pharmacologistes allemands ACHELIS & KRONEBERG (8) étudièrent expérimentalement l'association à parties égales des G.N.C. aux glucosides cardiotoniques (G.C.) de la digitale pourprée, dans le but de favoriser l'absorption puis l'élimination de ces derniers. Les G.C. utilisés renfermaient les 5 glucosides précités dans des proportions sensiblement équivalentes (avec toutefois 20 % de Digitaline au lieu de 16 %). Les G.N.C. renfermaient essentiellement des digitonosides (saponides).

GONNARD & DALION montrent :

1) que l'adjonction de G.N.C. aux G.C. chez la souris, aussi bien par voie buccale que péritonéale, et quel que soit le type de véhicule, eau ou solution hydro alcoolique, entraîne une augmentation immédiate, dans les premières heures, de la toxicité, témoin d'une résorption intestinale et d'une fixation sur le myocarde accélérées, donc d'une action plus rapide que lorsque les G.C. sont utilisés seuls.

2) par l'étude des toxicités cumulatives des G.C. et de la K strophantine par voie intra-veineuse, en présence de G.N.C., que la toxicité est plus élevée lorsque la K strophantine est administrée 2 à 3 heures après les G.C., mais plus faible lorsqu'elle est administrée à partir de la troisième heure, ce qui témoigne

.../...

d'une élimination plus rapide en présence des G.N.C. donc d'une cumulativité moindre.

3) enfin, que des doses élevées de G.N.C. administrées seules, per os ou par voie intra-péritonéale, à des souris ou à des cobayes, n'ont pu entraîner la mort d'aucun de ces animaux et que l'étude de la résistance globulaire in-vivo et in-vitro, la recherche histologique du fer dans les organes, ont prouvé que les G.N.C. n'ont pas d'action hémolysante et aucune toxicité propre.

Au total, l'expérimentation chez l'animal met en évidence que l'adjonction des G.N.C. aux G.C. entraîne une augmentation d'efficacité et de rapidité d'action et une cumulativité moindre diminuant les risques de toxicité.

B) LES GLUCOSIDES CARDIOTONIQUES.

1°) La digitaline.

Son action est suffisamment connue pour qu'il soit nécessaire d'y insister longuement.

- Chronotrope négative

Ralentissement du rythme portant surtout sur la diastole avec allongement de la période de repos du coeur.

- Dromotrope négative

Diminution de la conductibilité du faisceau de HIS, pouvant aller jusqu'au blocage partiel ce qui est d'ailleurs un résultat heureux dans l'arythmie complète, soustrayant partiellement le ventricule aux incitations anarchiques de l'oreillette en fibrillation.

.../...

- Bathmotrope positive

  Augmentation de l'excitabilité myocardique favorisant à fortes doses les extrasystoles et la fibrillation (ce que l'on recherche dans le premier temps de la réduction d'un flutter, mais qui peut hâter la fibrillation mortelle d'un ventricule déjà en ultime déchéance).

- Inotrope positive faible

  Augmentation de la contractilité myocardique (mais beaucoup moins qu'avec l'ouabaïne).

Au total, la digitaline :

- ralentit, renforce, régularise la contraction myocardique,
- a un effet diurétique puissant par l'amélioration qu'elle entraîne du régime circulatoire et son action sur la stase périphérique.

Mais c'est un produit d'action retardée, d'élimination lente et qui s'accumule facilement avec les risques que celà comporte, et c'est là le gros écueil de la thérapeutique digitalique.

Par ailleurs, de par ses propriétés pharmacodynamiques, elle connaît 2 contre-indications absolues :

- la bradycardie par dissociation auriculo-ventriculaire,
- la tachycardie ventriculaire préfibrillatoire.

2°) La Gitoxine.

La digitaline cristallisée du Codex en contient une certaine quantité, mais elle n'y exerce aucune action car elle n'est pas absorbée par la muqueuse intestinale - elle peut même être considérée comme une

.../...

impureté susceptible d'entraîner un certain coefficient de variabilité dans l'action de la digitaline.

Par contre, lorsque la gitoxine est administrée en présence de G.N.C., elle est absorbée et possède une réelle action cardiotonique d'apparition rapide et de durée brève.

3°) La Strospéside.

C'est un glucoside cardiotonique antérieurement connu, de type mineur.

4°) La Gitaloxine et la Vérodoxine, nous l'avons vu, ont été tout récemment isolées et ont comme particularité chimique d'être estérifiées par l'acide formique.

Ce sont des cardiotoniques de type digitalique faible d'action prolongée.

C) CONCLUSION A CETTE ETUDE PHARMACODYNAMIQUE.

Le Digiplex devrait exercer une action de type digitalique avec les particularités suivantes :

1) Action qualitative et quantitative régulière et toujours égale à elle-même, du fait du titrage exact des différents constituants, écueil sur lequel venait buter les préparations galéniques de la digitale pourprée.

2) Action plus rapide que celle de la digitaline du fait de l'absorption plus rapide en présence des G.N.C. et de la présence de quatre autres glucosides actifs, surtout la Gitoxine.

3) Elimination plus rapide, moindre cumulativité et moindre toxicité avec une marge thérapeutique supérieure à celle des digitaliques courants.

III - PRESENTATION ET EQUIVALENCE

A) PRESENTATION.

Le produit est présenté sous la forme de comprimés dosés à zéro vingt cinq milligramme (0,25 mg) avec :

50 % de glucosides cardiotoniques, soit ..... 0,125 mg
16 % de digitaline ..... soit ..... 0,04 mg

B) EQUIVALENCE.

Pour obtenir l'équivalence pondérale de cinq gouttes de la solution de digitaline cristallisée au 1/1000 telle qu'on l'emploie couramment, soit 0,10 mg, on voit qu'il faut environ 2 comprimés de Digiplex, soit 0,50 mg (compte tenu de la présence des autres glucosides).

C'est d'ailleurs cette correspondance approximative, avec toutes les variations individuelles qu'elle peut comporter, qu'indiquent les différents auteurs tant Américains ou Allemands, que Français, qui ont expérimenté cliniquement le produit. On peut citer à ce propos les travaux de DIMITROFF et ses collaborateurs (13) et de LEVY et BOAS qui ont établi cette correspondance en remplaçant cinq gouttes de Digitaline par 0,50 mg de Digiplex chez des malades équilibrés depuis longtemps avec une dose constante sans rompre cet équilibre et ce, dans une proportion quasi totale, les discordances par excès de Digiplex étant largement compensées par l'existence d'un groupe de malades (8 sur 53) qui n'avaient pu être équilibrés de manière satisfaisante par la Digitaline (dose efficace trop proche de la dose toxique).

IV - ETUDE CLINIQUE

Cette étude a été menée, pendant environ 6 mois dans le service de Cardiologie de Monsieur le Docteur MOUSSOIR, à l'Hôpital St Louis, et porte :

- d'une part sur des malades suivis par le Docteur MOUSSOIR en consultation, le traitement étant alors exclusivement d'entretien,
- d'autre part sur des malades hospitalisés, les traitements étant le plus souvent des traitements d'attaque, parfois d'entretien, d'emblée ou secondairement.

Soixante deux malades ont été étudiés, en fait un peu moins car certains figurent à la fois dans le cadre du traitement d'attaque et dans celui du traitement d'entretien.

A) TRAITEMENT D'ATTAQUE, portant sur 33 malades hospitalisés.

Le traitement ne fut entrepris qu'après un à plusieurs jours, tant pour éliminer l'influence favorable du repos que pour pratiquer quelques examens complémentaires élémentaires, afin de préciser la variété et l'importance de la cardiopathie (Radio du thorax, Electrocardiogramme, bilan rénal ...).

Naturellement, ces malades furent soumis au repos, au régime désodé standard (sans privation exagérée).

Les épanchements séreux furent préalablement évacués chaque fois qu'ils étaient importants et la plupart du temps furent adjoints des sédatifs, du chlorure de potassium, souvent des diurétiques (surtout chlo-

.../...

rothiazide et acétazolamide) parfois des anticoagulants (cardiopathies valvulaires ou myocoronarite).

L'évolution fut suivie quotidiennement sur le pouls (fidèle critère en matière d'action digitalique), l'auscultation du coeur, la diurèse, la respiration, les oedèmes, l'état du foie et périodiquement sur l'E.C.G.

L'âge de nos malades s'échelonnait entre 50 et 85 ans, 10 avaient plus de 70 ans, 12 entre 60 et 70 ans et 11 moins de 60 ans.

Pour chaque cas, nous nous sommes livrés à une appréciation globale du résultat, en prenant comme critère de la saturation myocardique efficace le retour à un rythme ventriculaire de 80 par minute et son maintien quelques jours.

Le parallélisme entre le ralentissement du rythme et l'amélioration générale est d'ailleurs tel qu'il n'y eut pratiquement aucune discordance, chez nos malades, entre ces deux éléments.

Selon que ces malades étaient en insuffisance cardiaque modérée, parfois même seulement en arythmie complète sans manifestations périphériques importantes ou qu'ils étaient en insuffisance cardiaque sévère, nous avons procédé à une digitalisation lente (25 malades) ou à une digitalisation massive (8 malades).

1 - RESULTATS GLOBAUX :

a) Efficacité en valeur absolue : sur 33 malades

Action favorable	26
Action médiocre	1
Action nulle	6

.../...

b) Efficacité en fonction du rythme

	Total	Echec
Arythmie complète	17	2
Rythme sinusal	14	5
Flutter	2	0

A première vue, les résultats sont bien meilleurs chez les malades en arythmie complète où sans aller naturellement jusqu'à une régularisation totale du rythme, le ralentissement est précoce et net, avec parfois même une régularisation relative.

Par contre, chez nos 14 malades en rythme sinusal, nous eûmes cinq échecs.

Pour ce qui est du flutter, nous n'en rencontrâmes que 2, dont l'un était un flutter 3/1 à peu près régulier, l'autre un fibrillo flutter. Si nos 2 résultats furent satisfaisants avec évolution rapide vers la fibrillation auriculaire désirée, par digitalisation massive, il ne nous est évidemment pas possible d'extrapoler d'après un aussi petit nombre de cas.

En réalité, il semble que l'étiologie joue un rôle plus important que le rythme, comme nous allons le voir.

c) Efficacité en fonction de l'étiologie.

Elle est analysée dans le tableau suivant, chez nos trente malades :

.../...

	Nombre de cas	Echecs
Cardiopathie d'origine valvulaire	6	-
Cardiopathie d'origine artérielle (HTA ou angiosclérose)	11	3
Coeur pulmonaire chronique	9	3
Myocardite sénile avec arythmie complète	3	-
Myocoronarite ou défaillance cardiaque post infarctus	2	-
Cardiothyréose	1	Résultat médiocre
Pneumopathie aiguë avec défaillance cardiaque	1	-

Les plus mauvais résultats se voient au cours du coeur pulmonaire chronique (3 sur 9) habituellement en rythme sinusal et de l'insuffisance ventriculaire gauche des artériels également en rythme sinusal : (3 échecs).

Les meilleurs dans les cardiopathies artérielles et valvulaires avec arythmie complète.

Quant à l'échec partiel dans notre cas de cardiothyréose, il est dans la règle en l'absence de traitement étiologique.

d) Action sur la diurèse.

Dans les 23 cas où le Digiplex fut administré sans le secours d'aucun diurétique, la diurèse a été satisfaisante, c'est-à-dire supérieure à 1 litre 500, 13 fois et d'ailleurs dans ces 13 cas, nous ne rencontrâmes aucun échec.

2 - POSOLOGIE.

Nous nous sommes efforcés, pour atteindre la saturation myocardique, d'utiliser des doses quotidiennes aussi faibles que possible dans le double souci d'épargner à nos malades la survenue d'incidents pénibles et de rechercher l'efficacité au moindre prix.

a) Digitalisation lente

- La dose quotidienne fut de 0,75 à 1,50 mg en 2 prises (matin et soir).
- La dose de saturation totale moyenne fut de 8,60 mg avec des extrêmes de 3 à 20 mg pour une durée moyenne de 7 jours avec des extrêmes de 3 à 15 jours.
- 19 de nos malades sur 25 reçurent une dose comprise entre 5 et 10,5 mg en un laps de temps de 3 à 9 jours.

Cette série comporta 4 échecs :

2 coeurs pulmonaires chroniques
1 cardiopathie artérielle
1 cardiothyréose.

b) Digitalisation massive

La prise initiale fut de 1,5 à 2,5 mg, suivie de 0,50 à 0,75 mg toutes les 6 ou 8 heures.

La dose de saturation totale moyenne fut de 7 mg avec des extrêmes allant de 5 à 10 mg pour une durée moyenne de 60 heures (2 à 3 jours).

Cette série de 8 malades comporta 3 échecs :

- deux étaient des malades hypertendus en insuffisance ventriculaire gauche à rythme sinusal dont l'un ne répondit pas davantage ultérieurement à la digitaline,
- l'autre étant un coeur pulmonaire chronique qui ne céda qu'aux corticoïdes

.../...

3 - TOLERANCE ET INCIDENTS.

- troubles digestifs :

nausées	3
vomissements	3

Soit 6 fois sur 33 (dont 3 sur les 8 digitalisations massives).

- troubles du rythme

Extrasystoles	1
Bigéminisme	2
Bradycardie à 50 persistant plus d'une semaine	1

Soit 4 fois sur 33 (dont 1 sur 8 digitalisations massives).

Mais, certains malades ayant associé troubles digestifs et troubles du rythme, le total des incidents fut de 8 sur 33 malades et encore faut-il tenir compte, pour ce qui est des troubles digestifs, de l'anorexie et des nausées entraînées par le régime désodé et de l'état psychique souvent particulier de certains cardiaques.

Tous ces incidents cédèrent d'ailleurs facilement à l'arrêt du traitement, parfois même à la simple diminution des doses, en ce qui concerne les nausées.

Pour ce qui est des modifications électrocardiographiques, nous n'avons observé que celles qui sont habituelles à l'action digitalique, c'est-à-dire, le raccourcissement de l'espace Q T et la déformation en cupules des espaces S T.

4 - CONCLUSION.

Il nous est difficile de conclure de manière précise et surtout de donner des pourcentages de réussite ou d'intolérance sur un nombre aussi peu élevé de malades. Nous ne le ferons donc qu'après avoir sommairement étudié les conclusions d'autres auteurs.

Nous citerons par contre, quelques observations qui nous ont paru intéressantes.

Observation de Mme J... Marie-Rose, 70 ans.

Insuffisance cardiaque globale d'origine artérielle (H.T.A.) avec dyspnée, arythmie complète à 130, oligurie, oedèmes des membres inférieurs, discrète hépatomégalie douloureuse et reflux hépato-jugulaire, petit épanchement pleural droit et râles sous crépitants à la base gauche du poumon, TA - 16-8, à l'E.C.G., hypertrophie biventriculaire à prédominance droite.

Traitement : 7,5 mg en 7 jours avec :

- retour du rythme ventriculaire à 72, le 7ème jour ;
- disparition des signes fonctionnels et des oedèmes ;
- réduction de l'hépatomégalie ;
- diurèse satisfaisante atteignant 2 litres 500, le 4ème jour.
- disparition de la lame pleurale, sans qu'il ait été besoin de la ponctionner, et de la stase pulmonaire.
- T.A. 17 - 9.

Le traitement est interrompu au 7ème jour car la malade se plaint de nausées, qu'elle attribue d'ailleurs au régime désodé, le pouls se maintient au-dessous de 80 pendant 3 jours.

La malade sort alors avec un traitement d'entretien à poursuivre à son domicile.

Observation de Mme F ... , 58 ans.

Deuxième hospitalisation dans le service pour rétrécissement mitral d'origine rhumatismale - flutter 3/1 - insuffisance ventriculaire droite modérée.

.../...

Une première tentative de réduction est faite par digitaline (80 gouttes en 2 jours) puis quinicardine - la fibrillation auriculaire est facilement obtenue sous digitaline, mais la régularisation par la quinicardine échoue, avec accentuation de la fibrillation, accélération du rythme et troubles digestifs.

On attend quelques jours et devant un fibrillo flutter cette fois, on procède à un nouveau ralentissement par le Digiplex, 2 mg puis 0,50 mg toutes les 6 heures.

La fibrillation est facilement obtenue avec 6,5 mg au bout de deux jours et demi, le rythme cardiaque passant de 140 à 60 - aucun trouble digestif - diurèse supérieure à 1 litre 200.

Le pouls se maintient ensuite à 70 avec un traitement d'entretien de 0,75 mg par jour, sans que l'on essaye de réduire à nouveau la fibrillation auriculaire.

Cette observation est intéressante car là où l'on avait utilisé la première fois 80 gouttes de digitaline, 6,5 mg de Digiplex ont eu le même résultat.

Observation de Mr F..... Georges, 69 ans.

Hypertendu de longue date.
Asthmatique depuis 1954.
Diabète gras traité par Glucidoral depuis 1958.
Néoplasme de la prostate traité par Distilbène.

Apparition en 1959 d'une insuffisance ventriculaire droite en rythme sinusal, symptomatique d'un coeur pulmonaire chronique.

.../...

Plusieurs hospitalisations entre 1959 et Avril 1960, puis équilibre satisfaisant avec 0,25 mg de Digiplex par jour à domicile.

Mais en Août 1960, le malade interrompt son traitement à l'occasion d'une hospitalisation dans un autre hôpital pour son diabète. Peu de temps après sa sortie, il fait une poussée aiguë d'asystolie pour laquelle il est hospitalisé en Octobre 1960.

On fait un premier traitement d'attaque de 6 mg qui donne un résultat satisfaisant, puis un traitement d'entretien à raison de 0,25 mg par jour.

Mais les épanchements pleuraux persistent et, 6 heures après une ponction de plèvre, sans que l'on sache exactement si celle-ci en a été responsable, le malade fait un oedème aigu du poumon, lequel couvrait peut être un infarctus myocardique, car les tracés électrocardiographiques sont très difficiles à interpréter chez ce malade porteur d'une hypertrophie biventriculaire à prédominance droite avec bloc de branche droit.

Le traitement associe alors Digiplex à doses modérées (15 mg en 15 jours) ouabaïne les premiers jours, anticoagulants et diurétiques.

La récupération est lente et difficile mais satisfaisante au bout de 15 jours et le malade est bien équilibré depuis le 25 Novembre, avec 0,50 mg de Digiplex par jour.

B) TRAITEMENT D'ENTRETIEN.

Il porte sur 29 malades âgés de 36 à 87 ans, dans lesquels nous distinguerons 2 groupes :

.../...

1) 18 malades suivis en consultation par M. MOUSSOIR.

	Arythmie complète	9
	Rythme sinusal	8
	Tachycardie paroxystique	1
dont voici l'étiologie		
	Cardiopathies valvulaires	3
	Cardiopathies artérielles	8
	Coeur pulmonaire chronique	1
	Myocardites séniles	3
	Myocoronarites	3

La durée moyenne du traitement était de 8 mois (pour certains malades, 1 an).

Sur ces 18 malades, 16 furent équilibrés avec 0,25 mg par jour, 25 jours par mois, sans aucun incident d'intolérance et de manière satisfaisante, avec notamment dans les cas avec arythmie complète, une excellente action sur les signes fonctionnels (gêne précordiale, palpitations) et souvent une régularisation relative du rythme cardiaque.

Sept de ces malades étaient auparavant équilibrés, avec de la digitaline et le passage au Digiplex a toujours été possible avec 0,50 mg pour cinq gouttes de digitaline.

2) 11 malades hospitalisés qui eurent un traitement d'entretien, soit d'emblée (7), soit après un traitement d'attaque (4).

Arythmie complète	6
Rythme sinusal	5

.../...

Cardiopathies valvulaires	2
Cardiopathie artérielle	1
Coeurs pulmonaires chroniques	3
Myocardites séniles	4
Myocoronarite	1

2 malades furent équilibrés avec 0,25 mg/jour.
8 malades furent équilibrés avec 0,50 mg/jour.
1 malade fut équilibré avec 0,75 mg/jour.

Quatre de ceux-ci prenaient auparavant de la digitaline et là encore, dans 3 cas, 0,50 mg remplacèrent 5 gouttes et dans l'autre cas, 10 gouttes de digitaline.

L'action sur la diurèse fut généralement bonne et aucun incident d'intolérance ne fut noté.

- Mentionnons 2 observations intéressantes :

Observation de Mr L ....., 69 ans.

Insuffisance cardiaque globale d'origine artérielle depuis 1954, hospitalisé à 5 reprises différentes entre 1954 et 1959 pour poussées aiguës.

Etait à peu près équilibré avec 10 gouttes de digitaline 4 jours par semaine.

Mis au Digiplex, le 17 Mars 1960, à la dose de 0,25 mg,25 jours par mois avec un très bon résultat :

diminution de la dyspnée,
ralentissement stable du rythme cardiaque,
diminution de l'hépatomégalie,

.../...

disparition d'un léger oedème malléolaire,
diurèse satisfaisante,
T.A. stable à 17 - 10

résultat qui s'est maintenu et sans incident de Mars à Décembre 1960.

Observation de Mr P ....., 36 ans.

Suivi par le Docteur MOUSSOIR, depuis 1954.

Malade mitrale d'origine rhumatismale, non évolutive, mais avec arythmie complète et début de défaillance cardiaque (palpitations, dyspnée, petit oedème malléolaire, foie douloureux).

Prenait par intermittence de la digitaline ou de la teinture de digitale.

Mis au Digiplex le 8 Janvier 1960 à la dose de 0,50 mg par jour, puis au bout de 1 mois de 0,25 mg tous les jours.

L'arythmie complète persiste mais lente, avec disparition des signes fonctionnels, sans aucun incident depuis 1 an bientôt.

V - ANALYSE SOMMAIRE DE QUELQUES EXPERIMENTATIONS A L'ETRANGER ET EN FRANCE

Nous reprendrons notre plan précédent point par point.

A) EFFICACITÉ.

Voici les conclusions du Professeur LIAN et du Professeur AUDIER.

Professeur LIAN : Produit bien toléré, très maniable donnant de bons résultats dans de bonnes conditions.

Professeur AUDIER : Action quasi-constante, rapide pour une digitalique per os, complète - tonicardiaque, bradycardisante et diurétique. En définitive, c'est une drogue nouvelle qui ne fait pas double emploi avec les autres préparations digitaliques.

Voici les conclusions des Docteurs KARTUN & PERNOT.

1) Efficacité globale :

Dr. KARTUN : action favorable dans 61 cas sur 73 (83,5 %).

Dr. PERNOT : action favorable dans 75 cas sur 94 (79,8 %).

2) Efficacité en fonction du rythme :

Dr. KARTUN : - rythme sinusal, ralentissement suffisant : 24 sur 30 (80 %),

- fibrillations auriculaires, ralentissement suffisant : 40 sur 45 (89 %).

Dr. PERNOT : - rythme sinusal, ralentissement médiocre,

- fibrillations auriculaires, ralentissement beaucoup plus satisfaisant avec notamment 2 cas de restauration intégrale du rythme sinusal.

.../...

- Flutter : 1 seul bon résultat sur 6 cas.

3) Efficacité en fonction de l'étiologie ou des associations.

Dr. KARTUN : les mauvais résultats se voient surtout dans les coeurs pulmonaires chroniques et les défaillances cardiaques post infarctus.

Dr. PERNOT : les mauvais résultats se voient surtout dans les coeurs pulmonaires chroniques, les artérioscléroses sévères avec coronarite, les cardiothyréoses en dehors du traitement étiologique.

Les meilleures indications sont les cardiopathies valvulaires et les cardiopathies artérielles décompensées avec arythmie complète, et à un degré moindre l'insuffisance ventriculaire gauche à rythme régulier des aortiques et des artériels.

4) Action sur la diurèse.

Le Dr. PERNOT sur 30 malades traités uniquement par le Digiplex a obtenu 20 fois une courbe de diurèse satisfaisante sans le secours d'aucun autre diurétique.

B) POSOLOGIE.

1) Digitalisation massive.

Le tableau ci-après schématise les posologies extrêmes et moyennes utilisées par les différents auteurs.

La prise initiale était généralement de 2 à 2,5 mg, puis 0,50 à 0,75 mg toutes les 6 heures jusqu'à saturation.

On voit que la dose de saturation moyenne était généralement de 6 à 7 mg avec des extrêmes allant de 4 à 10 mg pour une durée moyenne de 2 à 3 jours.

.../...

	D.S.T. Moy.	D.S.T. Min.	D.S.T. Max.	Durée Moyenne
BATTERMANN	5,7 mg	3 mg	10,5 mg	1 à 2 j.
WEISS	5,9 mg	4 mg	9,6 mg	2 à 3 j.
DIMITROFF	7 mg	4,5 mg	8 mg	1 à 2 j.
HEITMANCIK	6,5 mg	4 mg	9 mg	2 à 3 j.
KROETZ	6,2 mg			2 à 3 j.
AUDIER	7,2 mg	4,8 mg	9,6 mg	2 à 4 j.
KARTUN	7,2 mg			2 j.
PERNOT	7,5 mg	4,7 mg	11 mg	2 à 4 j.
LIAN	2 à 2,5 mg par jour jusqu'à saturation			

(D.S.T. = Dose de Saturation Totale).

.../...

2) Digitalisation lente.

	Dose quotidienne	Durée du traitement d'attaque	Dose de saturation moyenne
BATTERMANN	1,5 mg	3 à 9 jours	9 mg
DIMITROFF	1,5 mg	3 à 7 jours	7,5 mg
AUDIER	1,25 à 1,50 mg	8 à 10 jours	12 mg
KARTUN	1,50 à 2 mg	3 à 10 jours	11,9 mg
PERNOT	1,50 à 2,5mg	(doses rapidement dégressives) 8 à 12 j.	11 mg
LIAN	1,25 à 1,50 mg	7 jours	10 mg

La posologie moyenne est pour les différents auteurs de 1,50 mg, mais il convient de remarquer que la dose de saturation totale est plus élevée que pour la digitalisation massive (surtout pour les auteurs Français), ce qui est normal étant donné la rapidité d'élimination du produit.

.../...

3) Traitement d'entretien.

	Dose quotidienne		Rythme d'administration
	Habituelle	Extrême	
BATTERMANN	0,50 mg	0,25 à 1,25 mg	continu
WEISS	0,50 mg		continu
DIMITROFF	0,50 mg	0,25 à 0,75 mg	continu
AUDIER	0,50 mg	0,50 à 0,75 mg	continu
KARTUN	0,75 mg	0,25 à 1,50 mg	discontinu 3 à 4 j. par semaine.
PERNOT	0,50 mg	0,25 à 0,75 mg	continu
LIAN	0,75 mg		discontinu par cures d'au moins 5 à 7 jours.

La dose d'entretien habituelle est généralement fixée à 0,50 mg par jour (avec des extrêmes de 0,25 à 1 mg), le traitement étant le plus souvent continu, ou lorsqu'il est discontinu administré en cures assez longues.

.../...

C) TOLERANCE

1) Les auteurs Américains sont assez peu explicites et se contentent d'indiquer qu'aux doses qu'ils emploient, la tolérance est bonne généralement. Ils s'attachent davantage à rechercher quelle est la marge thérapeutique du produit (pourcentage entre la dose d'attaque efficace et la dose toxique) et ceci de 2 manières.

- en établissant une comparaison entre dose efficace et dose toxique moyenne. Pour BATTERMANN (11), la dose efficace moyenne correspond à 37 % de la dose toxique (42 % pour WEISS) (14), alors que les doses efficaces établies par le même BATTERMANN avec la feuille de Digitale et la Digitaline correspondent respectivement à 58 % et à 66 % de la dose toxique. Le coefficient thérapeutique du 801 S est donc très favorable pour un digitalique ;
- en doublant la dose minimum active chez des malades correctement équilibrés au cours de traitements d'entretien et en calculant le pourcentage de malades présentant des signes de toxicité, soit frustes décelables uniquement sur l'E.C.G., soit objectifs. Alors que 1/3 des malades présente des signes de toxicité lorsque la dose de Digiplex est doublée, ce pourcentage passe à 2/3 avec la Digitaline (BATTERMANN).

2) Voici par contre les appréciations des auteurs Français pour ce qui est du traitement d'attaque.

Professeur LIAN (80 malades) - Bonne tolérance à condition de respecter les posologies indiquées.

Professeur AUDIER (76 malades) - Tolérance variable selon les sujets, mais à doses égales, meilleure qu'avec les préparations de poudre de digitale.

.../...

Docteur PERNOT - 100 malades — Toxicité réduite, tolérance digestive bonne, les troubles myocardiques restent bénins :

sur 100 malades :

- 17 intolérances digestives
- 8 bigéminismes et 1 cas d'extrasystoles ventriculaires polymorphes
- 6 bradycardies
- discrétion et rareté des altérations digitaliques à l'E.C.G.

Docteur KARTUN - 75 malades — Tolérance très satisfaisante -

sur 75 malades :

- 19 troubles digestifs mineurs (plus fréquents avec l'administration massive)
- 8 troubles du rythme dont 2 bigéminismes
- 3 bradycardies persistant une semaine
- déformations habituelles du traitement digitalique à l'E.C.G.

3) Pour ce qui est du traitement d'entretien :

Unanimité de tous les auteurs Français ou Etrangers :
aucun signe de toxicité n'a jamais été relevé, même au cours de traitements continus et prolongés.

D) COMPARAISON AVEC NOS RESULTATS PERSONNELS.

Ils concordent avec ceux des auteurs précités à quelques nuances près, notamment pour ce qui est de la D.S.T. moyenne dans la digitalisation lente que nous avons trouvé de 8,6 mg contre 10 à 11 mg.

Cela tient à ce que nous nous sommes efforcés de donner des doses aussi faibles que possible pour tenter d'éviter les incidents diges-

.../...

tifs ou les troubles du rythme. Néanmoins, nous devons reconnaître que notre pourcentage d'incidents est de très peu inférieur à celui des Docteurs KARTUN et PERNOT.

Il semble donc que, comme pour la digitaline, pour les doses moyennes (1 à 2 mg par jour) ce qui compte, c'est davantage le nombre de jours de traitement que la posologie quotidienne et il y a sans doute intérêt à ne pas donner des doses trop faibles pour raccourcir la durée d'administration, sans aller jusqu'à ne faire systématiquement que des digitalisations massives. Par contre, des doses d'entretien continues de 0,25 à 0,75 mg par jour sont très bien supportées. Ce n'est que dans la zone comprise entre 1 et 2 mg par jour qu'il ne faut pas prolonger trop longtemps le traitement.

Ce qui nous permet maintenant de donner une conclusion générale.

VI - RESULTAT D'ENSEMBLE.

Nous reprendrons successivement les différents points sur lesquels a porté notre étude.

A) EFFICACITÉ

De l'ordre de 80 % c'est-à-dire voisine de celle de la digitaline.

B) INDICATIONS par ordre décroissant d'efficacité :

- les cardiopathies décompensées avec arythmie complète, surtout valvulaires et artérielles ;
- l'arythmie complète isolée par fibrillation auriculaire sans défaillance cardiaque importante (coeurs séniles surtout) ;
- l'insuffisance ventriculaire gauche en rythme sinusal des aortiques et des artériels ;
- les défaillances cardiaques par myocoronarite ;
- le flutter ;
- l'insuffisance ventriculaire droite du coeur pulmonaire chronique ;
- les myocardites d'origine toxique, infectieuse ou thyroïdienne ;
- la symphyse du péricarde.

C) CONTRE-INDICATIONS : celles de tout digitalique

- absolue : bradycardie par dissociation auriculo-ventriculaire ;
- relative : tachycardie ventriculaire paroxystique, surtout s'il existe des images d'atypies ventriculaires préfibrillatoires.

D) POSOLOGIE

La posologie d'un digitalique ne peut certes être strictement codifiée tant elle est variable d'un malade à l'autre.

.../...

La seule règle est de continuer le traitement jusqu'à un bon résultat clinique sans être arrêté par l'apparition de signes de toxicité.

On peut cependant la schématiser ainsi :

Digitalisation lente pour insuffisance cardiaque modérée.

1 à 1,50 mg pendant 3 à 9 jours, suivis,après un arrêt ou non de quelques jours, d'un traitement d'entretien.

Digitalisation massive pour insuffisance cardiaque sévère.

Prise initiale de 1,5 à 2,5 mg, puis 0,50 à 0,75 mg toutes les 6 ou 8 heures. Résultat généralement favorable en 2 à 3 jours.

Digitalisation d'entretien.

0,25 à 0,75 mg par jour.

Nous préférons personnellement, et c'est là également l'opinion de Monsieur le Docteur MOUSSOIR, un traitement continu avec seulement 5 jours ou une semaine d'interruption par mois (car l'élimination étant rapide l'interruption ne doit pas dépasser une semaine).

Naturellement, on peut si l'on préfère, utiliser un traitement discontinu à raison de 3 à 4 jours par semaine, la dose quotidienne devant être alors le plus souvent de 0,50 mg.

Mais, nous insistons sur l'efficacité d'un traitement continu à raison de 0,25 mg par jour qui a permis au Docteur MOUSSOIR d'équilibrer sans incidents, 16 sur 18 malades de consultations,avec une action telle sur les signes fonctionnels que l'on pourrait presque en sacrifiant à la mode parler de "tranquillisant du coeur" comme l'a fait un de nos malades !

.../...

E) TOLERANCE

Elle est réellement bonne.

Nous avons vu que la marge thérapeutique déterminée par BATTERMANN était de 37 % (contre 66 % pour la digitaline).

Nous n'avons pas cherché à vérifier cette assertion pour ne pas incommoder nos malades, mais nos pourcentages d'intolérances, qui sont également ceux donnés par les Docteurs PERNOT et KARTUN sont d'environ :

- 20 % pour les troubles digestifs dont 10 % de nausées simples et 10 % de vomissements.
- 12 à 15 % pour les troubles du rythme.
- 25 à 30 % des cas au total, du fait de l'association parfois des deux variétés de troubles.
- 15 % des cas si l'on ne tient compte que des incidents sérieux (vomissements, bigéminisme et bradycardie).

De toutes manières, ces incidents cèdent rapidement à l'arrêt du traitement, à condition d'avoir respecté les contre-indications formelles et employé des posologies adaptées à l'état de chaque malade.

C O N C L U S I O N

Le Digiplex se présente comme un cardiotonique d'action digitalique ayant les qualités suivantes :

- Action régulière par son titrage constant permettant de fixer avec une relative précision, la posologie.
- Action complète, cardiotonique, bradycardisante et diurétique par la présence de tous les glucosides cardiotoniques de la digitale pourprée.
- Action par voie digestive, avantage considérable pour le traitement d'entretien ou en cas de voie veineuse difficile.
- Action rapide de par la présence des glucosides non cardiotoniques facilitant l'absorption des glucosides cardiotoniques.
- Action également prolongée du fait d'une élimination ni trop rapide, qui rendrait le produit difficilement efficace et les doses d'entretien trop fortes, ni trop lente, qui serait facteur d'accumulation, avec comme corollaire :
- Une bonne tolérance digestive et myocardique etune marge thérapeutique élevée.
- Efficacité certaine dans au moins 80 % des cas,supérieure pour une toxicité moindre à celle des préparations galéniques de la digitale pourprée, dont le Digiplex est d'ailleurs le digne et logique héritier.

Pour ces différentes raisons, il nous semble que le Digiplex mérite de prendre une place de choix aux côtés des cardiotoniques de valeur éprouvée dans la thérapeutique de l'insuffisance cardiaque, et des malades qui ne peuvent obtenir une amélioration de leur état cardiaque avec les digitaliques courants sans voir en même temps survenir des symptômes de toxicité, peuvent espérer des résultats satisfaisants avec le DIGIPLEX.

Vu le Doyen

BINET

Vu le Président de Thèse

MOUQUIN

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

SARRAILH

B I B L I O G R A P H I E

1 - BAKER J.P. et BLOOM N.

Etude clinique du Vérodigène, glucoside digitalique.
Annals of Internal Medecine, 10 n° 5, p.605-621, Nov. 1936.

2 - LEVY et BOAS

Etude clinique de la Gitaline dans le traitement de la fibrillation auriculaire - Am. Heart. Journal 15-643 - 1938.

3 - TUZSON J. et VASTAG G.

Séparation quantitative des hétérosides digitaliques par chromatographie sur papier -
Pharmaceutica Acta Helvetia n° 30, p. 440-451, 1945.

4 - TSCHESCHE R., GRIMMER G. et SEEHOFFER F.

Identification qualitative et quantitative des divers glucosides de Digitalis Purpurea et Digitalis Lanata par la méthode de chromatographie sur papier -
Chemische Berichte 86, 10, p. 1235-1241, 1953.

5 - HAACK E., KAISER F., GUBE M. et SPINGLER H.

Chimie de la fraction Gitaline -
Arzneimittel Forschung n° 6, p. 176-182, 1956.

6 - JENSEN K.B.

Détection par chromatographie sur papier de nouveaux constituants du complexe glucosidique de Digitalis Purpurea. Isolement par chromatographie sur papier de glucosides inconnus de Digitalis Purpurea et leur transformation fluorimétrique pour étudier les glucosides cardiaques et la fraction aglucone de Digitalis purpurea - Acta Pharmacol.et Toxicol.12,fasc.I, p.11 à 19, 1956.

7 - SILBERMAN H. et THORP A.H.

Etude des composants glucosides d'échantillons de Digitale.
J. Pharmacy - Pharmacol. IX, p. 401-405, 1957.

8 - ACHELIS J.D. et KRONEBERG G.

Pharmacologie de la fraction Gitaline -
Arzneimittel Forschung n° 6, p.182-189, 1956.

9 - GONNARD P. et DALION J.

Etude pharmacologique des glucosides non cardiotoniques de Digitalis purpurea - Thérapie XIV,n° 2, p.290-296, 1959.

10 - BATTERMAN R.C., DEGRAAF A.C., GUTNER J.B., ROSE O.A., LHOME J.

Etudes de la Gitaline dans le traitement des malades insuffisants cardiaques - Am.Heart. Journ.42, n°2, p.293-301, 1951.

11 - BATTERMANN R.C., DEGRAAF A.C. et ALAN ROSE O.

La marge thérapeutique de la Gitaline comparée aux autres digitaliques - Circulation (New York) 5, p.201-207, 1952.

12 - HEITMANCICK M.R., HERRMAN G.R.

Etude clinique de la Gitaline - Arch.Int.Med.90,p.224-233, 1952.

13 - DIMITROFF S.P., GRIFFITH C.C., THORNER M.C. et WALKER J.

Evaluation clinique de la Gitaline dans le traitement de l'insuffisance cardiaque -
Annals of Internal. Medecin 39, p.1189-1199, 1953.

14 - WEISS A. et STEIGMANN F.

La Gitaline dans le traitement de l'insuffisance cardiaque - Etude clinique. Am. J. of the Med.Sciences 227,n° 2,p.188,1954.

15 - HARRIS R. et DEL GIACCO R.R.

La Gitaline dans les cardiopathies en gériatrie - Am. Heart Journal 52, p. 300, 1956.

16 - KROETZ CH. et FOERSTER KL.

Etude du mode d'action clinique des Gitalines chez les insuffissants cardiaques - Arzneimittel Forschung 6,p.189-193, 1956.

17 - HOCHREIN H. et COLL.

L'action de la fraction Gitaline dans l'insuffisance cardiaque. Arch. für Kreislaufforschung 29, n° 4 - Mars 1959.

18 - STORZ H.

L'efficacité de la Gitaloxine - Klin Wochen 37,n°4,p.196,Fév.1959.

19 - LIAN C.

Un nouveau digitalique total avec réelle fixité d'action : la préparation 801 S - Act.Cardiol.Intern.1959,8 n°2, p.83-86.

20 - PERNOT C.

Thérapeutique Digitalique par une nouvelle préparation contenant les glucosides totaux de la digitale pourprée en proportions exactement titrées - Gaz.Médic.de France,n°2, 25 Janv.1960.

21 - AUDIER M., GALINIER L. et SERRADIMIGNI A.

Etude d'un complexe digitalique nouveau - Vie Médic.n°14, 1960.

22 - KARTUN P.

Traitement de l'insuffisance cardiaque par les glucosides totaux de la Digitale pourprée - Médec.Praticienne, n° 197 - Mai 1960.